

DOCKET NO.: 268104US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Hans-Ulrich PETEREIT, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/11539

INTERNATIONAL FILING DATE: October 18, 2003

FOR: METHOD FOR PRODUCING PHARMACEUTICALS OR FOOD SUPPLEMENTS
COMPRISING PIGMENTED POLYMER COATINGS**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Germany	102 60 920.9	20 December 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/11539. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RÖHM GMBH & CO. KG
Intellectual Property Management
Patente
Kirschenallee
64293 Darmstadt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 02 December 2003 (02.12.03)	
Applicant's or agent's file reference 2143/Dr.BrM/	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/11537	International filing date (day/month/year) 18 October 2003 (18.10.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 December 2002 (17.12.02)
Applicant RÖHM GMBH & CO.KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
17 Dec 2002 (17.12.02)	102 59 241.1	DE	10 Nove 2003 (10.11.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9838

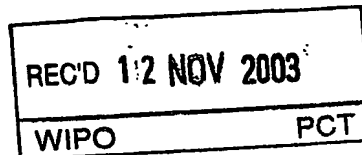
#2

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP03/11539



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 60 920.9

Anmeldetag:

20. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber:

Röhm GmbH & Co KG, Darmstadt/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen
oder Nahrungsergänzungsmitteln mit pigmen-
tierten Polymerüberzügen

IPC:

A 61 K 9/32

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 22. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln mit pigmentierten Polymerüberzügen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln mit pigmentierten Polymerüberzügen.

Stand der Technik

Abletshauser C.B., beschreibt in „*Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed*“ in *Journal of Controlled Release* 27 (1993), S. 149 – 156, ein Verfahren, bei dem ein filmbildendes Polymer, Natrium-Alginat, in wässriger Lösung und ein Vernetzungsmittel, z. B. eine CaCl_2 -Lösung oder ein (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen-Resten (EUDRAGIT E®), gleichzeitig aus zwei getrennten Spraydüsen auf wirkstoffhaltige Pellets aufgesprüht werden. Der Filmauftrag kann z. B. in einem Wirbelschichtgerät mit zwei darin installierten Sprühdüsen erfolgen. Das Verfahren ist gegenüber einem sequentiellen Auftrag beider Komponenten im Ergebnis annähernd gleichwertig, erbringt jedoch den Vorteil der Zeitersparnis.

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend aus (a) 35 - 98 Gew.-% eines Copolymers, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen und (b) 1 - 50 Gew.-% eines Weichmachers sowie 1 - 15 Gew.-%, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit

oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermengt werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt wird, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 µm eingebracht wird.

Als Zusatzstoffe können Pigmente eingearbeitet werden. In der Regel dispergiert man Aluminium- oder Eisenoxidpigmente. Übliche Einsatzmengen für Pigmente liegen zwischen 20 und 60 Gew.-%, bezogen auf die Polymermischung. Wegen des hohen Pigmentbindevermögens können jedoch auch Mengen bis zu 100 Gew.-% verarbeitet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt das Hinzufügen von Pigmenten in konzentrierter Form als Endschicht. Der Auftrag erfolgt als Pulver oder aus wäßriger Suspension mit 5 - 30 % Feststoffgehalt durch Sprühen. Die notwendige Menge ist niedriger als bei der Einarbeitung in die Polymerschicht und beträgt 0,1 - 2 % bezogen auf das Gewicht der Arzneiform.

Aufgabe und Lösung

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen. Weiterer übliche Zuschlagstoffe können zugegeben werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt werden.

Als Zusatzstoffe können werden unter anderem Pigmente angeführt. Diese lassen sich in der Regel mit den genannten Verfahrensweisen gut einarbeiten. Es hat sich jedoch gezeigt, daß in der Praxis bei der Einarbeitung von

Pigmenten, die mit dem Überzugsmittel unverträglich sind, Probleme beim Sprühauftrag auftreten können. Insbesondere kann es bereits kurze Zeit nach der Pigmentzugabe zu einer teilweisen Koagulation der Dispersion kommen. In Folge verstopfen die Sprühdüsen und das Auftragsverfahren muß unterbrochen werden.

Da bei Überzugsmitteln häufig Pigmente zu Einsatz kommen, wurde es als Aufgabe gesehen, das in WO 00/05307 beschriebene Verfahren so weiterzuentwickeln, daß ein Sprühauftrag auch unter Verwendung von Pigmenten als Zusatzstoffen sicher und effizient möglich wird.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein Pigment,

wobei das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen,

die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert versprühen können, wobei deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden, wodurch die Arzneiform oder das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein Pigment,

wobei das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen,

die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert versprühen können, wobei deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden, wodurch die Arzneiform oder das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird.

Das filmbildende Überzugsmittel

Das filmbildende Überzugsmittel ist ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen.

Das filmbildende Überzugsmittel liegt getrennt vom Pigment zunächst als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen bevorzugt in Form einer Lösung, oder Dispersion vor.

Das filmbildende Überzugsmittel ist eine Dispersion, z. B mit einem Feststoffgehalt von 10 bis 60, bevorzugt 15 bis 40 Gew.-%, enthaltend ein (Meth)acrylat-Copolymer. Die Dispersion stellt eine versprühbare Einzelportion dar, die bevorzugt kein Pigment enthält. Neben dem (Meth)acrylat-Copolymer können pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wie z. B. Weichmacher, enthalten sein.

Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die Dispersion, ohne daß eine Beeinträchtigung des erfindungsgemäßen Verfahrens damit verbunden sein muß, einen geringen Anteil der insgesamt zu verarbeitenden Pigmentmenge enthalten kann. Dies gilt insbesondere wenn die Menge so gering ist, daß keine

Unverträglichkeiten auftreten. Der Zusatz einer geringen z. B. auch löslichen Pigmentmenge, z. B. weniger als 0,1 – 10 Gew.-% bezogen auf das Polymer, kann in Einzelfällen zur farbigen Kennzeichnung der Dispersion sinnvoll sein.

Das bevorzugt in der Dispersion enthaltene (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Ammoniumgruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt.

Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-(dimethyl)propyl)acrylat, Dimethylamino-2,2-(dimethyl)propylmethacrylat, 3-Diethylamino-2,2-(dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-(dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteil der C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT® E PO).

Die Copolymere können in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Sie können vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen.
- Eine weitere gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.

- Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) können bevorzugt im Größenbereich von 1 - 40 μm liegen.

Der mittlere Teilchendurchmesser muß im Bereich zwischen 1 und 40, bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 μm liegen.

Das Problem der Unverträglichkeit besteht auch bei (Meth)acrylat-Copolymer mit anionischen Gruppen, insbesondere bei solchen mit vergleichsweise hohen Gehalten an Methacrylsäure-Resten.

Das (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. auch aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat bestehen und bevorzugt als Dispersion liegen (Typ EUDRAGIT® L30D-55).

Substrate

Die Substrate für pharmazeutische Anwendungen können Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Granulate, Tabletten, Pellets oder Kapseln sein. Diese können von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form sein.

Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Kapsel bestehen z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten.

Die Substrate können eine biologisch aktive Substanz (Wirkstoff) bis zu 95 % sowie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe bis zu 99,9 Gew.-% enthalten.

Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Die Substrate enthalten in der Regel pharmazeutische Wirkstoffe oder Nahrungsergänzungstoffe, wie z. B. Ascorbinsäure.

Wirkstoffe

Gebräuchliche Arzneistoffe sind in Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Biologisch aktive Substanzen:

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.

4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe oder biologisch aktiver Substanzen, die vorzugsweise in überzogener Form verabreicht werden können.

Diese pharmazeutisch aktiven Substanzen können einer oder mehrerer Wirkstoffklassen angehören, wie ACE-Hemmer, Adrenergika, Adrenocortikosteroide, Aknetherapeutika, Aldose-Reduktase-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, Alpha-Glucosidasehemmer, Alpha 1- Antagonisten, Mittel gegen Alkoholabusus, Aminosäuren, Amöbizide, Anabolika, Analeptika, Anaesthetika-Zusätze, Anaesthetika (nicht inhalativ), Anaesthetika (lokal), Analgetika, Androgene, Anginatherapeutika, Antagonisten, Antiallergika, Antiallergika wie PDE-Hemmer, Antiallergika zur Asthmabehandlung, Weitere Antiallergika (z.B. Leukotrienantagonisten, Antianämika, Antiandrogene, Antianxiolytika, Antiarthritika, Antiarrhythmika, Antiatheriosklerotika, Antibiotika, Anticholinergika, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antidiuretika, Antidots, Antiemetika, Antiepileptika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antihelminthika, Antihistaminika, Antihypotensiva, Antihypertensiva, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantien, Antimykotika, Antiöstrogene, Antiöstrogene (Nicht-Steroide), Antiparkinson-Mittel, Antiphlogistika, Antiproliferative Wirkstoffe, Antiprotozoen Wirkstoffe, Antirheumatika, Antischistosomizide, Antispasmodika, Antithrombotika, Antitussiva, Appetitzügler, Arteriosklerosemittel, Bakteriostatika, Betablocker,

Betarezeptorenblocker, Bronchodilatoren, Carboanhydrase-Hemmer,
 Chemotherapeutika, Choleretika, Cholinergika, Cholinergische Agonisten,
 Cholinesterase-Hemmer, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa, Diuretika,
 Ektoparasitizide, Emetika, Enzyme, Enzym-Hemmer, Enzyminhibitoren,
 Wirkstoffe gegen Erbrechen, Fibrinolytika, Fungistatika, Gichtmittel,
 Glaukomtherapeutika, Glucocorticoide, Glucocortikosteroide, Hämostatika,
 Herzglykoside, Histamin H2-Antagonisten, Hormone und deren Hemmstoffe,
 Immuntherapeutika, Kardiotonika, Kokkidiostatika, Laxantien, Lipidsenker,
 Magen-Darmtherapeutika, Malariatherapeutika, Migränemittel, Mikrobiozide,
 Morbus Crohn, Metastasenhemmer, Migränemittel, Mineralstoffpräparate,
 Motilitätssteigernde Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Neuroleptika, Wirkstoffe zur
 Behandlung der Oestrogene, Osteoporose, Otologika, Parkinsonmittel,
 Phytopharmaka, Protonenpumpenhemmer, Prostaglandine, Wirkstoffe zur
 Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, Wirkstoffe zur Behandlung des
 Pruritus, Psoriasis Wirkstoffe, Psychopharmaka, Radikalfänger, Renin-
 Antagonisten, Schilddrüsen therapeutika, Wirkstoffe zur Behandlung von
 Seborrhoe, Wirkstoffe gegen Seekrankheit, Spasmolytika, alpha- und beta-
 Sympatomimetika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tranquillizer,
 Ulkustherapeutika, Weitere Ulkustherapeutika, Mittel zur Behandlung der
 Urolithiasis, Virustatika, Virustatika, Vitamine, Zytokine, Wirkstoffe für die
 Kombinationstherapie mit Zytostatika, Zytostatika.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Acetylsalicylsäure, Aclarubicin,
 Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, Adenosylmethionin, Adrenalin und
 Adrenalinderivate, Alemtuzumab, Allopurinol, Almotriptan, Alosetron,
 Alprostadil, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Amoxicillin, 5-Aminosalicylsäure,
 Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Anastrozol, Androgen und
 Androgenderivate, Atenolol, Atorvastatin, Azathioprin, Azelainsäure,
 Barbitursäurederivate, Balsalazid, Beclomethason, Benzodiazepine, Betahistin,

Bezafibrat, Bicalutamid, Bimatoprost, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Bupropion, Butizin, Calciumantagonisten, Calciumsalze, Candesartan, Capecitabin, Captopril, Carbamazepin, Caspofungin, Cefadroxil, Cefalosporine, Cefditoren, Cefprozil, Celecoxib, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ciclosporin, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Codein, Coffein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cotrimoxazol, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desipramin, Desogestrel, Desonid, Disoproxil, Diazepam und Diazepamderivate, Dihydralazin, Diltiazem, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridamol, Domperidon und Domperidanderivate, Donepezil, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Diclofenac, Divalproex, Drospirenon, Econazol, Emtricitabin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Eprosartan, Esomeprazol, Estrogen und Estrogenderivate, Ethenzamid, Ethinöstradiol, Etofenamat, Etofibrat, Etofyllin, Etonorgestrel, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Fexofenadin, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Flupirtin, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Frovatriptan, Furosemid, Fusidinsäure, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Gestagen und Gestagenderivate, Ginkgo, Glibenclamid, Glucagon, Glucitol und Glucitolclerivate, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glykosidantibiotika, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Gyrasehemmer, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Herzglykoside, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Hydroxyomeprazol, Hydroxyzin, Ibuprofen, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Irinotecan, Isoconazol, Isoprenalin, Itraconazol, Ivabradine, Jod und Jodderivate, Johanniskraut, Kaliumsalze, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen,

Lacidipin, Lansoprazol, Letrozol, Levodopa, Levomethadon, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepamin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Magnesiumsalze, Makrolidantibiotika, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meproamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methadon, Methotrexat, Methylnaloxon, Methylnaltrexone, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Modafinil, Moexipril, Morphinane, Morphin und Morphinderivate, Mutterkornalkaloide, Nalbuphin, Naloxon, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, neramexan, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nesiritid, Nisoldipin, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Peginterferon, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Peptidantibiotika, Perindopril, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Phenytoin, Phenothiazine, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Ranolazine, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Riluzole, Risedronat, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Rosiglitazon, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rosuvastatin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salicylate, Salmeterol, Schilddrüsenhormone, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Sildenafil, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam,

Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Tadalafil, Taliolol, Talsaclidin, Tamoxifen, Tazaroten, Tegaserod, Temazepam, Teniposid, Tenofovir, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Testosteron und Testosteronderivate, Tetracycline, Tetryzolin, Theobromin, Theophyllin, Theophyllinderivate, Trypsine, Thiamazol, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsaurederivate, Ticlopidin, Tilidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topiramat, Topotecan, Torasemid, , Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranlycypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimetazidine, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin , Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin Ursodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valdecoxib, Valganciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vardenafil, Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zanamivir, Zidovudin, Ziprasidon, Zoledronsäure, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Pigmente

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente sind insbesondere solche Pigmente, die wenn sie der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion direkt zugesetzt werden, z. B. durch Einrühren, in üblichen Anwendungsmengen von z. B. 20 bis 400 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht des (Meth)acrylat-Copolymeren zur Destabilisierung der Dispersion, Koagulation, zu Entmischungerscheinungen oder ähnlich unerwünschten Effekten führen. Weiterhin sind die zu verwendenden Pigmente natürlich nicht toxisch und für pharmazeutische Zwecke und/oder für die Verwendung in Nahrungsmittelergänzungstoffen geeignet.

Mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigmente können z. B. Aluminiumoxidpigmente sein. Unverträgliche Pigmente sind insbesondere Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingelb (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), Erythrosin (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brillantsäuregrün (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S)

Das Pigment liegt in Form einer versprühbaren Einzelportion, insbesondere getrennt von (Meth)acrylat-Copolymer vor. Bevorzugt ist kein (Meth)acrylat-Copolymere enthalten. Bevorzugt liegt das Pigment alleine oder zusammen mit dem Trennmittel suspendiert in Wasser, z. B. in einer Konzentration von 5 bis 40 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% , bezogen auf die Gesamtmenge vor. Die Pigmentsuspension kann zusätzlich pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, wie z. B. Weichmacher oder Dispergierhilfsmittel, z. B. Mg-Stearat, Talkum oder gefällte Kieselsäure (Syloid) enthalten. Es ist prinzipiell auch möglich, das

Pigment in einem organischen Lösemittel, z. B. Ethanol, Aceton oder Isopropanol, zu dispergieren. Auch in diesem Fall können weitere Hilfsstoffe enthalten sein.

Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die das Pigment enthaltene versprühbare Einzelportion, ohne daß eine Beeinträchtigung des erfindungsgemäßen Verfahrens damit verbunden sein muß, einen geringen Anteil, z. B. 0,1 –10 Gew.% des insgesamt zu verwendenden (Meth)acrylat-Copolymeren enthalten kann.

Sprühvorrichtung

Als Sprühvorrichtung können solche mit zwei oder mehreren Zweistoffdüsen oder eine oder mehreren Dreistoffdüsen eingesetzt bzw. verwendet werden.

Bei einer Zweistoffdüse oder einer Dreistoffdüse ist jeweils eine der Düsenöffnungen für Druckluft zur Zerstäubung der gleichzeitig versprühten Flüssigkeit belegt. Die weitere bzw. die beiden weiteren Sprühdüsen dienen zum Ausstoß des jeweiligen filmbildenden Überzugsmittels. Zur Ausführung des Verfahrens benötigt man daher entweder zumindest zwei Zweistoffdüsen, wobei je eine das erste filmbildende Überzugsmittel und die Flüssigkeit mit der weiteren Substanz versprüht oder eine Dreistoffdüse, die beide gleichzeitig versprüht.

Die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten lassen sich unabhängig voneinander durch die Einstellung von Parametern wie z. B. der Pumpenleistungen bzw. den Sprühdruk und/oder die Luftfördermengen beeinflussen. Im Prinzip können die Einstellungen der Sprühvorrichtungen manuell, während des Sprühvorgangs vorgenommen werden. Um

reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es bevorzugt die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten beeinflussenden Parameter mittels festgelegter Programme z. B. auf elektronischem Wege zu steuern bzw. zu regeln.

Beispiele für handelsübliche Sprühvorrichtungen sind z. B. die Sprühpistole Pilot SIL XII, (Zweifach-Zweistoffdüse; Hersteller Fa. Walther, Wuppertal, Deutschland), das Modell „Concentric Dual-Feed Nozzle“ (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. ShinEtsu, Japan) oder Modell 946-S15 (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. Düsen Schlick GmbH, D-96253 Untersiemau, Deutschland).

Sprühauftrag

Der Sprühauftrag erfolgt mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen.

Das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment liegen zunächst voneinander getrennt als versprühbare Einzelportionen vor und werden gleichzeitig so versprüht, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Versprühen vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der enthaltenen Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden.

Der den Sprühnebel erzeugende Luftdruck liegt zwischen 0,5 und 3 bar, bevorzugt zwischen 1 und 2 bar. Nur in seltenen Fällen einer gegenüber Wasser deutlich erhöhten Viskosität einer oder beider Sprühflüssigkeiten kann es erforderlich sein den Sprühdruck weiter zu erhöhen.

Die Sprühgeschwindigkeit der beiden Einzelkomponenten kann unterschiedlich sein und hängt stark von der Chargengröße, der individuellen Rezeptur und der durch den Luftdurchsatz bestimmten Trockenkapazität des verwendeten Gerätes ab. In der Regel liegt die Summe der Sprühgeschwindigkeiten der beiden Flüssigkeiten bei 1 bis 15 g/kg Kerne x min, bevorzugt bei 5 bis 10 g/kg Kerne x min) .

Die während des Sprühens einzuhaltende Produkttemperatur hängt von der Rezeptur der verwendeten Einzelkomponenten ab und den dadurch bestimmten Eigenschaften des Filmbildners. Als Richtwerte gelten 15 bis 50°C, bevorzugt 20 bis 40°C, besonders bevorzugt 25 bis 35°C.

Details zu den Verfahren, Gerätschaften etc. sind den gängigen Lehrbüchern zu entnehmen, z. B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A.,R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Die Verfilmung erfolgt durch Trocknung bevorzugt während des Sprühauftrags. Der notwendige Energieeintrag für das Verdampfen des Wassers kann durch die beheizte Prozeßluft, Mikrowellen oder andere Strahlung, ggf. auch im Vakuum erfolgen.

Der Sprühauftrag kann z. B. in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgen.

Der Sprühauftrag kann mittels von Hand geführter Sprühvorrichtungen erfolgen. Bessere und reproduzierbarere Resultate werden jedoch meist mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erzielt, so daß diese bevorzugt sind.

Gerätschaften

Besonders bevorzugt zur Ausführung eines Verfahrens sind Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgeräte oder Sprühsichter, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere, insbesondere fest installierte, Dreistoffdüsen.

Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon
Mittel des erfindungsgemäßen Verfahrens sind pigmentierte Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon herstellbar bzw. erhältlich.

Die Pigmente werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden in die Polymermatrix eingeschlossen, die durch das praktisch gleichzeitige gehende Abdampfen des Wassers unmittelbar entsteht. Die versprühten Einzelportionen werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden miteinander vermischt und bilden durch das praktisch gleichzeitige einhergehende Abdampfen des Wassers oder

Lösungsmittels eine Polymermatrix auf der Oberfläche der Substrate. Die erhaltene molekulare Matrixstruktur ist daher neu.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat, Fettsäuren und deren Ester und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 35, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Trennmittel (Formtrennmittel)

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide , aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Stearinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere Hilfsstoffe: Hier sind z. B, Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

BEISPIELE

EUDRAGIT® E PO ist ein Copolymer aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, und Dimethylaminoethylmethacrylat in Verhältnis 25 : 25 : 50 mit einer mittleren Teilchengröße von 15 µm.

Beispiel 1:

Die Mischung einer Sprühsuspension aus einer EUDRAGIT® E-Dispersion, gebildet aus 57,0 g EUDRAGIT® E PO , 4,0 g Natriumlaurylsulfat, 8,55 g Dibutylsebakat und 278,5 g Wasser koaguliert kurz nach dem Einrühren einer Pigmentsuspension bestehend aus 57,0 g Talkum, 17,0 g Aluminiumpigment gelborange, 34,0 g Titandioxid und 432,0 g Wasser. Ein Sprühauftrag der Mischung ist nicht möglich, weil die Sprühdüse verstopft.

Beispiel 2:

Aus 57,0 g EUDRAGIT® E PO, 4,0 g Natriumlaurylsulfat, 8,55 g Dibutylsebakat und 278,5 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (Polymerdispersion).

Aus 57,0 g Talkum, 17,0 g Aluminiumpigment gelborange, 34,0 g Titandioxid und 432,0 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt (Pigmentsuspension).

Beide Flüssigkeiten werden über Schlauchpumpen den Düsenköpfen einer doppelten Mehrstoffdüse, z.B. Walther Pilot SIL XII, zugeführt und zerstäubt, so dass sich die Nebel der EUDRAGIT® E-Dispersion und der Pigmentsuspension unmittelbar nach dem Düsenausgang vermischen. Der Überzugsprozess wird auf 3 kg Placebotabletten (Durchmesser 10 mm) in

einem konventionellen Dragierkessel (35 cm Durchmesser) unter Zuführung von Warmluft durchgeführt. Die Tablettenbetttemperatur wird bei ca. 30°C gehalten. Der Sprühdruck beider Köpfe wurde auf ca. 1 bar eingestellt. Der Sprühprozess dauerte ca. 60 min.

Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, glänzend pigmentierte Filme.

Beispiel 3:

Die Mischung einer Sprühsuspension aus einer EUDRAGIT® E-Dispersion gebildet aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO, 8,0 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebakat und 556,9 g Wasser koagulierte kurz nach dem Einrühren einer Pigmentsuspension bestehend aus 34,2 g Magnesiumstearat, 17,1 g Cochenillerotlack, 28,5 g Titandioxid und 319,2 g Wasser. Ein Sprühauftrag der Mischung ist nicht möglich, weil die Sprühdüse verstopft.

Beispiel 4:

Aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO, 8,0 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebakat und 556,9 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (Polymerdispersion).

Aus 34,2 g Magnesiumstearat, 17,1 g Cochenillerotlack, 28,5 g Titandioxid und 319,2 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt (Pigmentsuspension).

Beide Flüssigkeiten werden über Schlauchpumpen den Düsenköpfen einer doppelten Mehrstoffdüse, z.B. Walther Pilot SIL XII, zugeführt und zerstäubt, so dass sich die Nebel der EUDRAGIT® E-Dispersion und der Pigmentsuspension unmittelbar nach dem Düsenausgang vermischen. Der Überzugsprozess wird auf 3 kg Placebotabletten (Durchmesser 10 mm) in

einem konventionellen Dragierkessel (35 cm Durchmesser) unter Zuführung von Warmluft durchgeführt. Die Tablettenbetttemperatur wird bei ca. 30°C gehalten. Der Sprühdruck beider Köpfe wurde auf ca. 1 bar eingestellt. Der Sprühprozess dauerte ca. 74 min.

Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, glänzend pigmentierte Filme.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein Pigment,

wobei das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer mit kationischen oder anionischen Gruppen ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

das filmbildende Überzugsmittel und das Pigment zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare, unverträgliche Einzelportionen in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühevrichtungen, die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert versprühen können, wobei deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen gleichmäßig pigmentierten Filmüberzug ausbilden, wodurch die Arzneiform oder das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest besteht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat besteht.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Tabletten, Granulate, Pellets oder Kapseln sind.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigment ein Aluminiumpigment ist.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem Überzugsmittel unverträgliche Pigment Gelborange S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingelb (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), Erythrosine (E 127, C.I. 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brillantsäure Grün (E142, C.I. 44090, FD&C Green S) ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprühvorrichtung zwei oder mehrere Zweistoffdüsen oder eine oder mehrere Dreistoffdüsen eingesetzt werden.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erfolgt.
10. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar nach einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9.
11. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar nach einem Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Tabletten, Granulate, Pellets, Kapseln, Sachets und Trockensäfte handelt.
12. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den Überzug und dem Substrat eine Isolierschicht befindet.
13. Pigmentierte Arzneiform oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, die Isolierschicht aus einem neutralen Polymer besteht.

14. Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter, geeignet zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere Dreistoffdüsen.

15. Verwendung einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon, durch Überziehen von Substraten mit einem filmbildenden Überzugsmittel, enthaltend ein mit dem Überzugsmittel unverträgliches Pigment. Die Erfindung betrifft weiterhin Gerätschaften zur Ausführung der Erfindung, insbesondere Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter mit Mehrfachsprühvorrichtungen.